

事 務 連 絡  
平成18年10月13日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

GMP/QMS事例集（2006年版）について

標記について別添のとおり取りまとめ、平成18年11月1日から適用することとしましたので、貴課におかれましては、GMP、QMSの円滑な実施に資するようお願いいたします。また、本事務連絡の適用日をもって、平成15年9月19日付け事務連絡「医薬品・医薬部外品GMP事例集《2003年版》について」は廃止します。

なお、本事務連絡の写しについて、別紙の関係団体あて送付することを、念のため申し添えます。

(別紙)

日本製薬団体連合会

日本医薬品原薬工業会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

日本医療機器産業連合会

日本生薬連合会

在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会

欧州ビジネス協会医療機器委員会

欧州ビジネス協会診断薬委員会

# GMP/QMS事例集（2006年版）

## 一般的留意事項

- ・ 製造販売業許可、製造業許可、製造販売承認（認証）又は届出その他医薬品・医薬部外品GMP省令、機器・体外診QMS省令及び薬局等構造設備規則（GMP/QMS関連）以外の事項については、それぞれの通知等を優先すること。
- ・ 本事例集に掲げる事例はGMP/QMSに係るものではあるが、特に定めのない限り、GQP省令の規定に基づく取決め等を行って製造販売業者と製造業者等が適切に連携して対処することを前提としているものであること。
- ・ 本事例集に掲げる事例はGMP/QMSの運用上の参考事例を示したものであり、実際の運用においては、各社主体的に判断し対応するべきであること。
- ・ 本事例集には、「製造指図書原本」という言葉及び概念は登場しないが、海外当局からの査察等の際、この概念に相当する文書の提示を求められる可能性があることから、海外当局による査察等を受ける可能性のある製造業者は、可能な限りこの用語に対応する文書を準備しておくことが望ましいこと。

## 目次

第1部 「薬局等構造設備規則」（GMP/QMS関連）関係事例	7
第6条（一般区分）関係	7
第7条（無菌区分）関係	9
第8条（特定生物由来医薬品等）関係	9
第10条（包装等区分）関係	12
第2部 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（医薬品・医薬部外品GMP省令）関係事例	14
一般的事項	14
第2条（定義）関係	16
原料の定義	16
計器の校正の定義	17
中間製品の定義	17
その他	17
資材の定義	18
ロットの定義	19
ロット構成	19
ロット構成（原料）	21
ロットの混合等	22
ロットと製造番号等	26
管理単位	27
第5条（製造管理者）関係	27
製造管理者の業務の補助	27
製造管理者の業務の代行	28
第6条（職員）関係	28

第7条（製品標準書）関係	29
製品標準書一般事項	29
成分及び分量	31
規格及び試験方法	32
製造方法及び製造手順	35
標準的仕込量	35
その他	39
第8条（手順書等）関係	40
製造管理基準書一般事項	40
衛生管理基準書一般事項	41
作業室、設備器具等及び職員の衛生管理	42
品質管理基準書一般事項	43
検体採取	44
試験検査設備器具の点検整備及び計器の校正	45
安定性試験	45
標準品等	45
手順書等	46
手順書等の備付け	46
第9条（構造設備）関係	47
原薬に係る製品の製造所の構造設備	47
同種製品	47
作業室の清浄度	47
作業室の構造設備	48
人及び物の動線	50
微量で過敏症反応を示す製品等	50
設備の共用	52
製造用水構造設備	54
第10条（製造管理）関係	54
製造指図書	55
製造記録	57
受入れ及び保管	58
保管	59
保管記録及び出納記録	61
衛生管理記録	61
校正記録	62
品質部門への報告	63
第11条（品質管理）関係	63
試験検査	63
他の試験検査機関等	64
試験検査の一部省略等	65
計器の校正及び設備の管理	73
検体の採取	74
試験検査記録	74
参考品保管	76
MRA等特例	78
スキップ試験	79
第12条（出荷管理）関係	84
第13条（バリデーション）関係	85
バリデーションの目的	85

バリデーシヨンの定義	85
予測的バリデーシヨン・実生産規模での確認	86
工程管理の定期照査	93
回顧的バリデーシヨン	95
変更時の再バリデーシヨン	97
定期的な再バリデーシヨン	97
洗浄バリデーシヨン	99
製造支援システムのバリデーシヨン	102
バリデーシヨン手順書	102
バリデーシヨン責任者	103
バリデーシヨン実施計画書等	104
バリデーシヨン基準適用特例	106
バリデーシヨン（その他）	107
第14条（変更管理）関係	108
第15条（逸脱管理）関係	109
第16条（品質情報・品質不良等処理）関係	109
第17条（回収処理）関係	110
第18条（自己点検）関係	111
第19条（教育訓練）関係	111
第20条（文書記録管理）関係	112
文書等の管理	112
コンピュータの利用等	114
第21条（原薬品質管理）関係	122
原薬参考品保管	122
原薬リテスト日	122
第23条（無菌構造設備）関係	124
第24条（無菌製造管理）関係	127
無菌医薬品に係る製品の製造管理	127
清浄度の基準及び測定法	130
第26条（生物構造設備）関係	131
第27条（生物製造管理）関係	132
第28条（生物品質管理）関係	133
第29条（生物教育訓練）関係	134
第30条（生物文書記録管理）関係	134
第32条（医薬部外品）関係	135
第3部「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（機器・体外診 QMS省令）関係事例	137
一般的事項	137
ISO13485との関係	137
複数の製造業許可	137
一般医療機器への適用	138
MRA等	138
第2条（定義）関係	138
第4条（適用）関係	138
第5条（品質管理監督システムに係る要求事項）関係	139
第6条（品質管理監督システムの文書化）関係	139
第7条（品質管理監督システム基準書）関係	139
第10条（管理監督者の関与）関係	140
第16条（責任技術者）関係	140

第25条 (作業環境) 関係	140
第26条 (製品実現計画) 関係	140
第30条 (設計開発計画) 関係	141
第36条 (設計開発の変更の管理) 関係	141
第37条 (購買工程) 関係	141
第42条 (設置業務) 関係	141
第48条 (追跡可能性の確保) 関係	142
第51条 (製品受領者の物品) 関係	142
第56条 (内部監査) 関係	142
第62条 (改善) 関係	142
第66条 (製造管理及び品質管理に係る文書) 関係	143
第70条 (内部監査) 関係	143

## 第1部 「薬局等構造設備規則」(GMP/QMS関連) 関係事例

### 第6条(一般区分) 関係

〔問〕BFR6-1(一般区分製造所の構造設備) 薬局等構造設備規則(昭和36年厚生省令第2号。以下「構造設備規則」という。)第6条第3号の規定に関し、「便所及び更衣を行う場所」は、どこに設置する必要があるのか。

〔答〕 便所及び更衣を行う場所は衛生管理を考えた上で、製造所内に設置するものとする。

〔問〕BFR6-2(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号イにおいては、作業所は照明が適切であることと規定されている。原薬に係る製品の最終精製前の製造工程を行う作業所において、例えば、採光により照度を確保することができる場合においても、照明に係る設備器具の設置が必要となるか。

〔答〕 作業シフトの時間帯等も考慮し、採光により作業に支障がない程度の照度が得られるのであれば、必ずしも照明に係る設備器具の設置は必要としない。ただし、必要な照度を確保することができるようにしておくこと。

〔問〕BFR6-3(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号ニの規定に関し、原薬に係る製品の製造において用いられる反応釜、ろ過器及び晶出釜は「密閉構造」と考えて差し支えないのか。

〔答〕 一般的には「密閉構造」と考えて差し支えない。ただし、作業中に蓋を開ける際には汚染防止に配慮すること。

〔問〕BFR6-4(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第4号ニの規定に関し、原薬に係る製品の最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所については、製造設備が密閉構造であれば特段の防虫及び防そのための措置がなされていない屋外の設備を使うこととしても差し支えないか。

〔答〕 製造設備が密閉構造であって、製造作業中の原薬に係る製品への汚染防止がなされていれば差し支えない。

〔問〕BFR6-5(一般区分製造所の構造設備) 原料(生薬)の保管庫において、害虫の発生のモニタリング、発生場所の特定等のための手段として作業所にフェロモントラップを設置することは、構造設備規則第6条第4号ニに規定する「防じん、防虫及び防そのための構造又は設備を有する」と解しても差し支えないか。

〔答〕 「フェロモントラップ」の作業所への設置によって、所期の目的を達成することができることがあらかじめ確認されていれば、設問のように解しても差し支えない。

〔問〕BFR6-6(一般区分製造所の構造設備) 構造設備規則第6条第6号に「(製造所に)製品等及び資材を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること」とあるが、次工程までの短期間に同一の清浄度レベルの環境下にある中廊下又は作業室の一面において区分して保管を行うこととすることにより特段の設備を設けなくてもよいと解しても差し支えないか。

〔答〕

1. 「衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備」という「設備」とは、例えば保管棚等の設備を指すほか、倉庫についても含むものである。
2. 次工程までの短期間に限定され、「作業室」又は「中廊下」が作業下においても同一の清浄度レベルの環境下であり、GMP10-20の1.の注意事項を踏まえた手順等が、製造管理基準書等

にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、「作業室」又は「中廊下」において作業に従事する職員の教育訓練の計画的実施その他混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を採っている場合においては、「作業室」又は「中廊下」の区分された一画において保管することとしても差し支えないが、消防法等他の法令の規定にも十分留意すること。

〔問〕BFR6-7（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第6条第5号ロに「（作業室の）出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること」とあるが、換気扇を取り付けても差し支えないか。

〔答〕 外部から虫等が侵入しないように工夫されている等、製品の品質に影響を及ぼさないと考えられる換気扇であれば差し支えない。

〔問〕BFR6-8（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第6条第5号に「（原薬に係る製品の作業所のうち最終の精製を経た中間製品を）容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室」とあるが、ここでいう「充てん及び閉そく」とは原薬に係る製品の製造工程にあつては、具体的にどの工程が該当するのか。

〔答〕 一般的には、小分け包装工程が該当すると考えられる。

〔問〕BFR6-9（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第6条第5号ホの「ただし、清掃が容易である場合においてはこの限りでない」の「清掃が容易である場合」とは、どの程度をいうものなのか。

〔答〕 「清掃が容易である場合」とは、日常の清掃の範囲内において十分に清掃が可能な構造の設備である場合をいう。例えば、パイプ、ダクト等が水平であっても、日常の清掃によってごみを容易に除去することができ、ごみがたまらないようにされていれば、「清掃が容易である場合」と解して差し支えない。

〔問〕BFR6-10（一般区分製造所の構造設備） 施行通知（平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号）第2章第2の1（12）にいう、「区画」、「区分する」、「区別する」の用語の違いを具体的に説明してほしい。

〔答〕 構造設備規則第6条第6号の「製品等及び資材を区分して・・・貯蔵するために必要な設備・・・」の規定に関し、施行通知第2章第2の1（12）でいう「区画」とは、壁、間仕切り板等により仕切られた一定の場所をいう。「区分する」とは、線引き、ついたて等により一定の場所や物を分けることをいう。「区別する」とは、場所、物を識別するために類によって分けることをいう。具体的にどのような形態によってこれらを実現すべきかについては、個々の事例においてその目的に応じて判断すべきものである。

〔問〕BFR6-11（一般区分製造所の構造設備） 構造設備規則第6条第7号において、支障がないと認められるときは、製品等及び資材に係る試験検査を当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して行うことが認められたが、これらの試験検査設備については当該製造所において備えていなくても差し支えないのか。

〔答〕 備えていなくても差し支えない。

〔問〕BFR6-12（試験検査設備） 構造設備規則第6条第7号に「製品等及び資材の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること」とあるが、自主規格として定めた試験検査に必要な設備及び器具については除外されると解して差し支えないか。

〔答〕 許可（認定）要件事項としての設備の具備状況からは除外しても差し支えない。

〔問〕BFR6-13（試験検査設備） 所定の条件を満たすことにより、原料及び資材の試験検査項目の一部を省略する場合において、省略された項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていな



くても差し支えないか。

〔答〕 省略しようとする試験検査項目のために必要な試験検査設備及び器具を備えていなければ省略の合理的根拠を得ることは困難である（GMP 11-7を参照）ことから、省略する試験検査項目に係る試験検査設備及び器具であっても備えていなければならない。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用することとしている場合においてはこの限りでない。

〔問〕 BFR 6-14（試験検査設備） 他の製造所において製造された製品を受け入れて次工程以降の製造を行うとき、所定の条件を満たすことにより、当該他の製造所において実施された試験検査成績を利用して自らの製造所における試験検査の一部の項目の実施を省略する場合において、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなくても差し支えないか。

〔答〕 この設問の場合においても、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具を備えていなければならない（BFR 6-13を参照）。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用することとしている場合においてはこの限りでない。

#### 第7条（無菌区分）関係

〔問〕 BFR 7-1（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第1号イでいう「作業管理区域」には、無菌医薬品に係る製品以外の製品の作業室を含めても差し支えないか。

〔答〕 無菌医薬品に係る製品の作業管理区域のうち、薬剤の調製作業、充てん作業若しくは製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業（表示及び包装作業を除く。）を行う作業室又は作業管理区域は、医薬品・医薬部外品GMP省令第23条第4号イ及びロの規定により、非無菌医薬品の作業所と区別されていなければならない。かつ調製作業を行う作業室及び充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は専用である必要がある。

ただし、非無菌医薬品に係る製品の作業室において作業を行っている際にも、無菌医薬品に係る製品の作業管理区域において当該製品の種類、剤型及び製造工程に応じ求められる清浄度レベルを維持管理することができ、かつ無菌医薬品に係る製品の作業室又は作業管理区域の汚染又は交叉汚染を引き起こすおそれがないという合理的な根拠があり、それが品質管理基準書等にあらかじめ明記されている場合においては、設問のような設計としても差し支えないことがある。

〔問〕 BFR 7-2（無菌区分製造所の構造設備） 作業管理区域において、既にアンプル充てんされ閉そくされた注射剤に係る製品を、充てん・閉そく室と同程度の清浄度レベルの保管室において保管することとする必要があるか。

〔答〕 必ずしも同一の清浄度レベルで保管することとする必要はないが、品質変化のないよう十分に留意する必要がある。

〔問〕 BFR 7-3（無菌区分製造所の構造設備） 構造設備規則第7条第2号ロにおいて「設備及び器具は、滅菌又は消毒が可能なものであること」とあるが、高圧蒸気滅菌を行うことができない凍結乾燥機についてどのように対応すればよいか。

〔答〕 無菌医薬品に係る製品の充てん・閉そく作業を行う作業室又は作業管理区域に置かれた凍結乾燥機については、高圧蒸気滅菌により滅菌を行うことができることが望ましい。ただし「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成17年度厚生労働科学研究 無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」作成班）等を参考にして、無菌性を保証することができる場合には、他の方法を採用しても差し支えない。

#### 第8条（特定生物由来医薬品等）関係

〔問〕 BFR 8-1（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1

号イ(2)に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、「適切な構造」には、排水口の排水トラップや逆流防止装置等も含まれるのか。

〔答〕 含まれる。

〔問〕 BFR8-2（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号イ(2)に「排水設備は、有害な廃水による汚染を防止するために適切な構造のものであること」とあるが、不活性化前のジフテリア毒素を含む廃液は「有害な廃液」に該当すると考えて差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 BFR8-3（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ(1)において「排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること」とあるが、「トラップ」としては、サイホン式又は非サイホン式の水封トラップ等が適切に設置されていることをもって足りると解して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、清掃が容易なものであるものとする。

〔問〕 BFR8-4（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ(1)において「排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること」とあるが、末端排水口に至る配管が製造区域の外の排水溝の廃液内に直接挿入されないものとし、排水トラップの効果を低減しない物理的又は機構的な逆流防止措置を講じた構造をもって足りると解して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、清掃が容易なものであるものとする。

〔問〕 BFR8-5（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ロ(3)において「床の溝は、浅く清掃が容易なものであり、かつ、排水口を通じて、製造区域の外へ接続されていること」とあるが、排水の滞留を防ぐための構造、消毒しやすい構造、製造区域の外から排水口を通じて微生物汚染が生じることを防ぐ構造等が含まれると解して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 BFR8-6（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ハ(1)において無菌区域は「排水口を設置しないこと」とあるが、既存の構造設備において排水口が設けられている場合においては、これを撤去する必要があるか。

〔答〕 既存の構造設備に既に排水口が設けられている場合においては、排水口を撤去することのほか、製造作業中に密閉することができる構造とした上で汚染防止措置を講じることによって対応することとしても差し支えない。ただし、そのための手順等が、衛生管理基準書等にあらかじめ明記されていること。

〔問〕 BFR8-7（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、これは病原体を直接取り扱う区域をいい、病原体を含む可能性のある原料を取り扱う区域は該当しないと解して差し支えないか。

〔答〕 製造の目的で病原体を扱う区域だけでなく、病原体が混入しているおそれのある原料等を扱う区域においても、必要に応じ陰圧管理を行うものとする。

〔問〕 BFR8-8（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号ヘに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性があると考えられる微生物を取り扱う区域には、病原性があると考えられる微生物の培養を行う区域も含まれるか。

〔答〕 含まれる。

〔問〕 BFR8-9（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号へに「適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、具体的には密閉式の建屋構造とし、当該作業室の周囲の前室、廊下等に対して陰圧とすれば、必ずしも外気に対して陰圧とする必要はないものと考えて差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。病原性を持つ微生物などは封じ込め要件に従って取り扱うことが必要である。「国立感染症研究所病原体等安全管理規程（平成15年4月）」、平成12年2月14日医薬監第14号「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」等を参考にすること。

〔問〕 BFR8-10（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号へに「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること」とあるが、病原性を持つ微生物の保管室については、どのような点に注意すれば差し支えないか。

〔答〕 病原性微生物等の保管に当たっては、密閉容器等を使用すること、外部への漏出が起きないように対策を講じること、及び立入り制限を設け管理することが必要であるが、陰圧管理のための構造設備は必ずしも必要としない。

〔問〕 BFR8-11（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号への「病原性を持つ微生物等」及び第1号トの「感染性を持つ微生物等」とは具体的にどのようなものを指すのか。

〔答〕 一般的に病原性を持つ微生物等及び感染性を持つ微生物等といわれているものを指している。微生物等の病原性、感染性、その取扱い等については「国立感染症研究所病原体等安全管理規程（平成15年4月）」、平成12年2月14日医薬監第14号「生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティの取扱いについて」等を参考にすること。

〔問〕 BFR8-12（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号チにおいて「製造に使用する痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う室及び器具器械は、製品の種類ごとに専用であること」とあるが、この規定は菌体除去後の毒素を取り扱う器具器械については適用されないものであると考えて差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、製品の種類ごとに専用であることを要しないとす合理的な根拠が、衛生管理基準書等にあらかじめ明記されていること。

〔問〕 BFR8-13（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号リ（1）の「微生物等による製品等の汚染を防止するために適切な構造のものであること」とは、無菌区域の空調設備に限定した規定と考えてよいか。

〔答〕 無菌区域の空調設備に限定したものではない。特定生物由来医薬品等に係る製品の製造所の空気処理システムとして適合すべき要件を規定しているものである。

〔問〕 BFR8-14（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第1号リ（2）において、空気処理システムを「病原性を持つ微生物等を取り扱う場合においては、当該微生物等の空気拡散を防止するために適切な構造のものであること」と規定しているが、病原性を持つ微生物そのものを原料として用いる場合のみをいうと考えて差し支えないか。

〔答〕 原料として用いる場合のほか、試験検査等において病原性を持つ微生物を使用する場合も含まれる。

〔問〕 BFR8-15（特定生物由来医薬品等製造所の構造設備） 構造設備規則第8条第1項第

1号リ(3)に「病原性を持つ微生物等を取り扱う区域から排出される空気を、高性能エアフィルターにより当該微生物等を除去した後には排出する構造のものであること」とあるが、フィルターの性能の検査は、病原性を持つ微生物を特定することができる分析法により行うこととする必要があるか。

〔答〕 フィルターが所定の性能を維持していることを確認することができるような検査の方法であれば、必ずしも病原性を持つ微生物を特定するものでなくても差し支えない。

〔問〕 BFR8-16(特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(4)に「病原性を持つ微生物等が漏出するおそれのある作業室から排出される空気を再循環させない構造のものであること。ただし、(3)に規定する構造により当該微生物等が十分除去されており、かつ、再循環させることがやむを得ないと認められるときは、この限りではない。」とあるが、WHOのバイオセーフティ・マニュアルに定める危険度2以下に属する細菌であって汚染防止措置が講じられている場合においては、再循環する構造であっても差し支えないか。

〔答〕 WHOの「Biosafety Guidelines for Personnel Engaged in the Production of Vaccines and Biological Products for Medical Use」及び「Laboratory Biosafety Manual」によれば、危険度2の場合においては培養工程より発生するガスの排出口についてはHEPAフィルターを設けることとされている。これらの規定を満たしており、微生物等が十分除去されており、かつやむを得ないと認められるときは、作業室において空気を再循環させる構造であっても差し支えない。

〔問〕 BFR8-17(特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号リ(5)において、空気処理システムを「必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること」と規定しているが、空気処理システムによる製品等の汚染等がない場合においては、専用のものとしなくても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、製品等の汚染及び交叉汚染がないとする合理的な根拠が、衛生管理基準書等に明記されていること。

〔問〕 BFR8-18(特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号ル(1)において「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とされている理由は何か。

〔答〕 この規定は、新たに搬入する動物が感染している病原因子等により飼育中の使用動物が汚染されることを防ぐため、受入れ時の検査の結果が明らかになるまでの間、搬入しようとする動物を飼育中の使用動物から隔離するための区域を備えていることを求めているものである。

〔問〕 BFR8-19(特定生物由来医薬品等製造所の構造設備) 構造設備規則第8条第1項第1号ル(1)に「使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること」とあるが、この隔離区域には、検査終了までの間、その動物を飼育するための設備が含まれると考えて差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

## 第10条(包装等区分)関係

〔問〕 BFR10-1(包装等区分製造所の構造設備) 構造設備規則第10条の適用の解釈に関する施行通知第2章第2の2(4)において、「ここでいう包装、表示又は保管のみを行う製造所とは、直接の容器又は内袋中への充てんが終了し、外部の容器又は被包に入れる以後の製造行為を行う、製品の無菌状態に影響を及ぼさない製造所を意味するものであること。」とあるが、包装、表示又は保管のみを行う製造所の「包装」及び「表示」とは具体的にはどのような製造行為を指すのか。

〔答〕 内容薬剤の無菌性保証に影響を及ぼさない製造行為、又は直接の容器若しくは被包(内袋を含む。)に該当しない外部の容器若しくは被包に入れること以後の製造行為を指している。例え

ば、注射用薬剤を充てんし全打栓及び巻締めをした後のバイアル、PTP包装済みのカプセルや錠剤等について、これらを開封することなくラベル貼付、袋詰、箱詰、表示等を行うことを指す。

〔問〕BFR10-2（包装等区分製造所の構造設備） 小分け包装のみを行う製造所には、構造設備規則第10条の規定ではなく、第6条～9条のいずれかの規定が適用されることと理解して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。なお、小分けは、直接の容器又は被包（内袋を含む。）への充てんが終了していないことから、包装等区分の製造業許可により行いうる製造行為には該当しない。

（了）

## 第2部 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（医薬品・医薬部外品GMP省令）関係事例

### 一般的事項

〔問〕 GMP 0-1（一般的事項） 平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（以下「施行通知」という。）第3章第1の9原薬について「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に管理し、原薬に係る製品の品質に重大な影響を及ぼす工程以降から重点的に行うものとし、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく管理を実施する時点を規定しておくこと。」とあるが、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を及ぼす工程」を具体的に例示してほしい。

〔答〕 原薬に係る製品の製造工程は、通例、不純物の混在する原料から化学合成、抽出等により目的とする成分を得て、不純物を除去しつつ純度を上げていく工程から構成されている。したがって、「原薬に係る製品の品質に重大な影響を及ぼす工程」の具体例としては、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす不純物を除去するための最終精製工程が挙げられる。その他に、最終反応工程、中間精製工程、晶出工程も原薬に係る製品の品質を決定的に支配する工程と位置づけられる場合においてはその対象となる。同一の原薬に係る製品であっても、原料、製造方法、製造設備等が異なれば、その品質に影響を及ぼす工程は異なりうるので、個々の製造所における「原薬に係る製品の品質に重大な影響を及ぼす工程」は、原薬の種類、製造手順等により、製造業者及び外国製造業者（以下「製造業者等」という。）があらかじめ適切に定めるべきものである。ただし、製造販売承認（届出）書に記載する必要があるとされた工程については、それに従うこと。

〔問〕 GMP 0-2（一般的事項） 同一工場敷地内に同一の製造業者の製剤製造作業所及び原薬製造作業所があるとき、製造・品質管理業務に従事する職員の責務及び管理体制に係る文書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順書等を一本化して差し支えないか。

〔答〕 一製造所として作成するものであり、差し支えない。

〔問〕 GMP 0-3（一般的事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令と消防法との関係について示してほしい。

〔答〕 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理を実施するに当たっては、消防法等他法令の規定について所管行政庁の指導の下に遵守するとともに、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定を実施するための方策を講じること。

〔問〕 GMP 0-4（一般的事項） 同一の製造工程で製造する同一化合物が、その製造所における製品たる原薬及び食品添加物のいずれの規格にも適合するときに、その需要に応じて原薬に係る製品として製品化したり、食品添加物として製品化する場合においては、管理はどのようにすればよいか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく管理の下に製造した原薬に係る製品を、必要に応じ食品添加物として製品化することは、薬事法上差し支えない。ただし、当該物質を食品添加物とする場合においては、所管行政庁の監督の下、食品衛生法その他関連法令に定める規定を満たす必要がある。

〔問〕 GMP 0-5（一般的事項） 日本薬局方参考情報に記載されている各種技術情報（医薬品

の残留溶媒ガイドライン、最終滅菌医薬品の無菌性保証、最終滅菌法及び滅菌指標体、培地充てん試験法、非無菌医薬品の微生物学的品質特性、分析法バリデーション、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法等)はどのように取り扱えばよいか。

〔答〕 技術情報として参考にすれば良い。

〔問〕 GMP 0-6 (一般的事項) 試験検査のみを行う試験検査施設に対して医薬品・医薬部外品GMP省令の規定はすべて適用されるのか。

〔答〕 平成16年7月9日付け薬食発第0709004号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」第3の7において「GMP適合が求められる製造所には、外部試験検査機関及び設計管理機関といった、製造業の許可を取得する必要はないものの、製品等の製造管理及び品質管理の一部を構成する重要な施設が含まれるものであること」とされており、施行通知第3章第1の6にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

〔問〕 GMP 0-7 (一般的事項) 施行規則第26条第1項第5号の区分の製造業者及び施行規則第36条第1項第5号の区分の外国製造業者、いわゆる包装等製造業者等の製造所において、保管業務のみを行うような場合においては、医薬品・医薬部外品GMP省令のどの条項が適用されるのか。

〔答〕 施行通知第3章第1の6にあるとおり、医薬品・医薬部外品GMP省令の各条において要求している事項は、当該製造所において実施する製造工程を適切に管理するに当たって、当該製造所として求められる範囲で適用されるものであること。

〔問〕 GMP 0-8 (一般的事項) 輸出用医薬品の製造に係るGMP適合性調査申請を製造販売業者が行っても差し支えないか。

〔答〕 薬事法第80条第1項において調査を受けなければならないのは「輸出用の医薬品等の製造業者」と規定されており、製造販売業者が行うものではない。

〔問〕 GMP 0-9 (一般的事項) 包装等区分の製造業許可を得たいいわゆる分置倉庫(専ら同一製造業者の製品等又は資材の保管のみを行う倉庫)に、当該製造業者(法人)の複数の製造所の製造に係る製品を保管する場合において、当該包装等区分の製造業許可を受けた製造所(分置倉庫)の製造管理者は、当該製造業者の複数の製造所のうちのいずれかの製造管理者が兼務することが可能か。また、同一製造業者(法人)が複数のいわゆる分置倉庫を有し、それぞれにおいて包装等区分の製造業の許可を得る場合において、同一人が主たる製造所及び複数の包装等区分製造業許可に係る製造所(分置倉庫)のすべての製造管理者を兼務することで差し支えないか。

〔答〕 設問のいずれの場合においても、製造管理者の業務に支障がなければ兼務することは差し支えない。

〔問〕 GMP 0-10 (一般的事項) 一つの製造所で複数の区分の製造業許可を取得する場合において、製造設備等は、それぞれの許可で専用でなければならないのか。

〔答〕 平成17年3月23日付け審査管理課事務連絡「改正薬事法における承認等に関するQ&Aについて」にあるとおり、製造業の許可は、品目の種類に応じた区分ごとに与えられるので、異なる製造業の許可区分であっても、当該製造所の構造設備がそれぞれの許可区分に係る要件を満たす場合においては必ずしも専用でなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 0-11 (一般的事項) 製造販売承認事項一部変更承認申請の際のGMP適合性調査の申請は、当該変更に関係の製造所については不要と考えて差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 0-12（一般的事項） 5年ごとの製造業の許可更新は、製造業者が申請し更新するが、品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査については、例えば複数の製造販売業者から委託を受けている製造業者が、当該製造販売業者の申請を一括して提出することは認められるか。

〔答〕 設問の事例におけるGMP適合性調査については、その品目の製造販売承認を取得している製造販売業者が申請する。品目ごとの承認維持のためのGMP適合性調査は、承認後5年ごとに製造販売業者が申請することとなるが、製造販売承認の時期に関わらず製造業許可更新のタイミング（当該品目の製造販売承認日から5年ごとのGMP適合性調査を受けなければならない期限日（「みなし」が失効する日を含む。）よりも前）に合わせて、当該製造業者等が複数の製造販売業者の申請を一括して提出することとしても差し支えない。

## 第2条（定義）関係

### 原料の定義

〔問〕 GMP 2-1（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」について、施行通知第3章第3の2（3）では、「医薬品の製造に用いられる物（資材、中間製品を除く。製品に含有されないものを含む。）」とあるが、「製品に含有されない」原料とは具体的にどのようなものをいうのか。

〔答〕 製造工程において使用される水で結果的に製品に含有されないもの、溶媒等で乾燥等の工程中で揮散される物質等が挙げられる。例えば、顆粒製造工程に用いられるエタノール、イソプロパノール、凍結乾燥に用いられる溶媒等がこれに当たる。これらのものを原料として含めたのは、その品質の良否が製品の品質に直接影響を及ぼすためであり、最終的に製品に含有されることとなる原料と同等の管理が必要となると考えられるためである。

〔問〕 GMP 2-2（原料の定義） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の規定にある「原料」に関し、原薬に係る製品の「原料」とは、原薬に係る製品の品質に影響を及ぼすような製造工程及びそれ以降の工程に使用する物質のみと考えても差し支えないか。

〔答〕 原薬に係る製品の原料には、出発物質も含め製造に用いる物質がすべて該当する。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づく原薬に係る製品の製造管理及び品質管理については、原薬に係る製品の連続した製造工程が進行するに従って段階的に行い、当該製品の品質に重大な影響を及ぼす製造工程以降から重点的に行うものであり、原料の取扱いについても、この考え方によって管理することとしても原則差し支えない。

〔問〕 GMP 2-3（原料の定義） 一般的には医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」には含まれない過助剤、イオン交換樹脂及びその再生剤、機器の殺菌消毒剤、器具・容器等の洗浄剤等については、どのような管理をすべきか。

〔答〕 その管理が製品の品質に重大な影響を及ぼしうるものもあると考えられるので、その特性、使用目的、使用方法等にに応じた管理を行うこと。

〔問〕 GMP 2-4（原料の定義） 主原料以外の、例えば少量使用する酸化防止剤、pH調整剤等は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」として取り扱うべきか。

〔答〕 原料として取り扱うこと。

〔問〕 GMP 2-5（原料の定義） 製造工程に発酵工程が含まれている場合において、培地は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項の「原料」として管理する必要があるか。

〔答〕 その管理が製品の品質に重大な影響を及ぼしうる場合においては、原料としての管理を行うこと。



## 計器の校正の定義

〔問〕 GMP 2-6 (計器の校正の定義) 施行通知第3章第3の2(11)アの「計器の校正」には、計器の表す値と真の値とに差があるときに、この差を調整することも含まれると解して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表す値と真の値との関係を求めることをいうものである。計器の補正の必要がある場合においては、点検整備の一環として実施すること。

## 中間製品の定義

〔問〕 GMP 2-7 (中間製品の定義) 「中間製品」について、より具体的に示してほしい。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項にあるとおり、中間製品とは、製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるものをいう。具体的には、国家検定品目に係る製品の製造所において未だ検定合格証紙の貼付により封を施されていない物、製造所において製造工程を完了するまでに行うべき有効期間又は使用期限の表示が終了していない物等も中間製品に含まれる。

〔問〕 GMP 2-8 (中間製品の定義) A工場で「製剤バルク」を製造し、B工場でこれを受け入れて小分け包装する場合において、この「製剤バルク」は、原料、中間製品又は製品のいずれとして取り扱うべきか。

〔答〕 設問の場合における「製剤バルク」は、「A工場」における製品であって、「B工場」における原料となる。

〔問〕 GMP 2-9 (中間製品の定義) GMP 2-8の事例において、「B工場」では「製剤バルク」についてどのような試験検査を行うこととする必要があるか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する「原料」とは、「製造所にとっての原料」であり、当該製造所で受け入れられる、当該製造所の製造工程を経る前のものを指している。当該製造所において行う原料としての試験検査は、製造販売承認(届出)に係る「製造販売される医薬品の原料」として規格及び試験方法が設定されているもののほかは、当該製造所の製造管理及び品質管理を行う上で必要な規格を設定し、適切に試験検査を行うこととして差し支えない。

〔問〕 GMP 2-10 (中間製品の定義) 原薬に係る製品の製造所において単なる精製工程を経たのみのいわゆる中間体は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

〔答〕 設問の場合においては、原薬に係る製品の製造所の中間製品と解される。施行通知第3章第3の2(1)を参照すること。

〔問〕 GMP 2-11 (中間製品の定義) ある製造所の一連の製造工程の途上における精製工程最終段階において製せられた結晶(湿品)の乾燥後の未粉碎品及びこれの粉碎篩過品(小分け、包装することにより当該製造所の最終製品となるもの)は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第1項の「中間製品」となるのか。

〔答〕 設問の場合においては、「未粉碎品」、「粉碎篩過品」ともに中間製品である。

## その他

〔問〕 GMP 2-12 (その他) 製造所、作業所、作業室の違いを示してほしい。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令でいう製造所とは、薬事法第13条の許可又は第13条の

2の認定が与えられたものをいい、その許可又は認定は、いわゆる工場機能の全体（事務室、貯蔵設備、試験検査室等を含む。）を対象に与えられることが一般的である。作業所とは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第6項において「製造作業を行う場所」と定義されており、製造作業の現場に直結している事務室・試験検査室等を含む。作業室とは、作業所のうち製造作業を行う個々の部屋をいう。

〔問〕GMP 2-13（その他） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第7項の作業又は操作をクリーンブース内においてすべて行う場合においては、「無菌区域」をクリーンブース内に限定しても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

#### 資材の定義

〔問〕GMP 2-14（資材の定義） PTP包装用のプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用パックは、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「容器」又は「被包」のいずれに該当するのか。

〔答〕 薬事法に規定する「容器」とは、かん、びん、箱等のような固形の入れ物をさし、「被包」とは紙、布、ビニール等のような入れ物を指す。施行通知第3章第3の2（2）において「被包」とは包装材料を意味するものであって、梱包材料は含まないものとされている。したがって、通例、PTP包装、SP包装等に使用されるプラスチックフィルム及びアルミ箔並びに坐剤用パックは被包であると解する。これらは製品に直接接触するものであることから、製品の品質に重大な影響を及ぼしうる資材として、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき汚染等に十分注意して管理を行うものとする。

〔問〕GMP 2-15（資材の定義） 容器に入れる乾燥剤は、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の「資材」に含まれるか。

〔答〕 設問のような乾燥剤は、通例、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材には含まれないものの、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する資材の管理に準じて取り扱うものとする。特に「乾燥剤」が製品に直接接触する可能性のある場合においては、汚染等を起こさないよう管理を行うものとする。

〔問〕GMP 2-16（資材の定義） 原薬に係る製品の場合、医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第2項の資材たる添附文書とはどのようなものを指すのか。

〔答〕 製造専用医薬品については、施行規則第214条第2項の規定により薬事法第52条第1号の規定は適用されないため、大部分の原薬に係る製品については添附文書は必要としない。

しかし、日本薬局方に収められている医薬品で、日本薬局方においてこれに添附する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項、薬事法第42条第1項の規定によりその基準が定められた医薬品で、その基準において、これに添附する文書又はその容器若しくは被包に記載するように定められた事項について、添附文書に記載することとしたときは、それぞれ定められた記載事項を記載した添附文書が必要である。

〔問〕GMP 2-17（資材の定義） ポリエチレン袋等に入れた原薬に係る製品をカブセ缶又はファイバードラム等に封入し、流通させる場合において、ポリエチレン袋等の取扱いはどのようにすればよいか。

〔答〕 設問の場合における「ポリエチレン袋等」については、薬事法第57条第1項の内袋に当たり、同項の規定において、医薬品は医薬品を保健衛生上危険なものにするおそれがある容器若しくは被包（内袋を含む。）に収められてはならないこととされていることを踏まえ、医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づき適切に管理する必要がある。なお設問の場合における「カブセ缶」

及び「ファイバードラム」は薬事法上の「直接の容器」に該当する。

### ロットの定義

〔問〕 GMP 2-18 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定める「ロット」の構成の事例を示してほしい。

〔答〕 ロット構成の事例については、一律的に定められるものではなく、各製品について、製造条件、作業方法等を考慮して検討し、定めるべきものである。なお、生物学的製剤に係る製品のロットについては、生物学的製剤基準通則を参照すること。

〔問〕 GMP 2-19 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項において、ロットとは「一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料(以下「製品等」という。)の一群をいう。」とあるが、この場合の「一の製造期間」とはどの程度の期間と考えてよいか。

〔答〕 製造条件が同一であることが前提であるが、その製造期間は、製品の種類、剤型、作業形態、構造設備その他の違いによって様々であり、一概に決められるものではない。

〔問〕 GMP 2-20 (ロットの定義) 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、どの程度の状態のものをいうのか。

〔答〕 「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合をいう。

〔問〕 GMP 2-21 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第3項に定めるロット構成の際の「均質性」は、どれくらいの範囲(バラツキ)まで認められるか。

〔答〕 それぞれの製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって範囲が異なりうるので、一概に決められるものではない。

〔問〕 GMP 2-22 (ロットの定義) 原薬に係る製品についてロットを割り当てる場合において、ロット内の「均質性」についてどの程度まで求められるのか。また、均質性を高めるため最終的に混合工程が必要となるか。

〔答〕 それぞれの原薬に係る製品の種類、均質性を確認するための試験検査の方法の違い等によって求められる均質性は様々であり、一概に決められるものではない。なお、GMP 2-35の混合の前提条件に反しない限り、均質性を高めるため適切な混合工程を入れるのも一つの方法である。

### ロット構成

〔問〕 GMP 2-23 (ロット構成) 同一製造ロットの中間製品を長時間にわたって、同一の製造条件及び製造設備により連続して充てん包装する場合において、同じロットとして取り扱っても差し支えないか。

〔答〕

1. 設問の場合において、充てん包装が長時間にわたって行われることにより、ロットの均質性が失われるおそれのあるときは、認められない。当該充てん包装工程を経た製品のロットについては、均質性を有するように充てん包装されたと考えられる単位ごととし、各ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)を、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。
2. なお、汚染物質の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化(原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物

又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。)に留意するものとする。通例、作業の内容が明らかであれば、製品標準書等には時間制限を規定することが一般的(工程内管理に係る試験検査により一定の目標を達成していることを確認することをもって終了する作業を除く。)である。

〔問〕 GMP 2-24 (ロット構成) 同一のロットの中間製品を包装工程においてさらにいくつかのロットに分割することとしても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、「中間製品」のロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成するものとする。

〔問〕 GMP 2-25 (ロット構成) 同一の製造期間に、同一の製品の複数ロットを連続して製造するとき、ホッパーやパイプ内に前ロットの残留物が残存していても、理論上の各ロットの区分によりロットの区分けを行うこととしても差し支えないか。

〔答〕

1. ロットの区分を明確に行うことが原則である。
2. ただし、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては差し支えない。
3. なお、不良品が発生したこと等により回収等を行う場合においては、前ロットの残存する可能性のある複数ロットについて、まとめて対処することが必要となる。
4. また、汚染物質の生成及びそのキャリーオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化(原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。)に留意するものとする。

〔問〕 GMP 2-26 (ロット構成) 同一の製造期間に同一の製造条件及び製造設備により製造した散剤等に係る製品をパイピング、閉鎖型スクリュウコンベア、バケットコンベア等により輸送し、充てんを行うこととする場合において、理論上の各ロットの区分によりロットの区分けを行うこととしても差し支えないか。

〔答〕

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリレーションデータ等)があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては差し支えない。
2. なお、不良品が発生したこと等により回収等を行う場合においては、前ロットの残存する可能性のある複数ロットについて、まとめて対処することが必要となる。
3. また、汚染物質の生成及びそのキャリーオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化(原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーの原因とならないようにすること。)に留意するものとする。

〔問〕 GMP 2-27 (ロット構成) 内用液剤等に係る製品の製造において、1台の混合タンク中の薬剤が数日間にわたって同一の条件、同一の製造設備により充てんされるときに、当該混合タンク1台分の薬剤の充てんがなされた製品をまとめて1ロットとし、同一のロット番号を付すこととしても差し支えないか。また、このとき当該製品の試験検査のための採取はどの時点において行うのが

適当か。

〔答〕

1. 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。なお、通例、作業の内容が明らかであれば、製品標準書等には時間制限を規定することが一般的（工程内管理に係る試験検査により一定の目標を達成していることを確認することをもって終了する作業を除く。）である。
2. 試験検査のための採取は、そのロットの代表として、正確な試験検査の判定ができる時点に行う必要がある。

〔問〕 GMP 2-28（ロット構成） 製造用水としての注射水の製造を連続的に行う場合においては、ロット管理は必要ないと考えても差し支えないか。

〔答〕 困難な場合においては、いわゆるロットとしての管理を行う必要はない。ただし、バリデーション結果に基づき、品質管理上必要な頻度において必要な項目について試験検査を実施することとする必要がある。なお、不良品が発生したこと等により回収等を行う場合においては、合理的な根拠をもって区分することができる範囲において一つの単位として対処することが必要となる。

〔問〕 GMP 2-29（ロット構成） 同一の製造期間に同一の製造条件、同一の製造設備により、蒸留水を連続的に生産しながらアンブル等に充てん、閉そくして、日本薬局方注射水を製造している。品質管理上必要な措置を講じることにより均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、一定の期間又は一定単位数量ごとにロットを構成することとしても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合のロット構成は差し支えない。

〔問〕 GMP 2-30（ロット構成） 同一製造期間に一連の製造工程において製造された異なるバッチの中間製品について、均質性を確認した上で、包装段階において同一ロット構成としても差し支えないか。

〔答〕 製品のロットの構成は、均質性を有するように製造されたことを示す科学的な根拠があり、それがあらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記されている場合においては、一群のものを同一ロットとして扱って差し支えない。

#### ロット構成（原料）

〔問〕 GMP 2-31（ロット構成（原料）） 原料の受入れが複数日にわたっても、当該原料の供給者における製造単位を、受け入れた製造所における原料の一ロットとして取り扱うこととしても差し支えないか。

〔答〕 原料が分納された設問のような場合においては、輸送時の品質変化等を勘案し分納されたものごとにロットを別のものとして管理することが原則である。ただし、輸送時の品質変化等も考慮した上で、受入れ時の試験検査により均質性を有すると確認された範囲内において、一ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。なお、設問の事例の原料のロットごとの試験検査については、GMP 11-17を参照すること。

〔問〕 GMP 2-32（ロット構成（原料）） 生薬原料のロット管理はどのようにすべきか。

〔答〕 例えば、受入れ時の試験検査により均質性を有すると推定される場合においては、同一輸入単位を一ロットとして取り扱うこととしても差し支えなく、いわゆる買付け見本により買い付けた場合においては、当該買付け見本にそれぞれ相当する単位で均質性を有すると推定されるものを一ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。しかしながら、外観検査その他受入れ時の試験検査により均質性が疑われるものについては、別ロットとして取り扱うものとする。

〔問〕 GMP 2-3 3 (ロット構成 (原料)) 供給者の製造単位に係る番号のない原料を受け入れて製品の製造を行う場合における「一ロット」とは、どのような範囲のものをいうのか。

〔答〕 原料の規格、供給者における製造方法等が同一であり、輸送時の品質変化等も考慮した上で、受入れ時の試験検査の実績等から、均質性を有すると確認された範囲内において、例えば、次のいずれかの単位をGMP 2-3 1又はGMP 2-3 2の「一ロット」として取り扱うこととしても差し支えない。

1. GMP 2-3 1の条件を満たす範囲において、納入量が多いこと等から、変質のおそれのない期間内に分割して納入するものについては発注単位
2. 生薬等の天産物については同一輸入単位
3. 生薬等の天産物をいわゆる買付け見本により買い付けた場合においては、当該買付け見本に対応する単位
4. 原料の供給者においてその製造単位に係る番号を当該原料に付けていない場合において、別途その製造単位を確認することができる場合は、原料供給者の当該製造単位
5. 同一日に納入されたもの

〔問〕 GMP 2-3 4 (ロット構成 (原料)) 供給者の製造単位に係る番号があつて、均質性を有するように製造されたものであると推定されれば、その範囲内において複数の製造単位の原料を一ロットとして取り扱うこととしても差し支えないか。

〔答〕 供給者として付された番号を付けかえることは原則として望ましくない。やむを得ず一ロットとして取り扱う場合であっても、あくまで供給者におけるロット構成等の実情を十分に把握し、均質性を有するように製造されていることを示す合理的な根拠を、製品標準書等に、あらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で行うものとする。なお、「製造単位」番号とロット番号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように記録を作成するものとする。

#### ロットの混合等

〔問〕 GMP 2-3 5 (ロットの混合等) 原薬に係る製品のロットについて、GMP 2-2 1の「均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」のモデルを示してほしい。

〔答〕 次に「ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」の例と「ロットの混合の可否の考え方」を示す。

ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠の例

No.		I		II	
区分		ロット間の均質性		ロット内の均質性	
事例分類	仕込量	ロット間において同じ	ロット間において異なる		
	最終工程			混合操作あり	混合操作なし ただし、遠心分離操作は1回ないし複数回行われる 最終晶析機が単一 乾燥機は複数（同一型） ※最終晶析機が複数（サイズ違い）の場合においては「均質性なし」となる。
下記「合理的な根拠」を活用するに当たっての製造工程等の条件	製造工程の操作手順（人）	母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	指図量ごとに、母液及び中間体の回収手順を含め、単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。 収量計算が明らかとなっている。	単位操作の手順が確立し、工程管理規格があらかじめ設定されている。	同左
	原料及び資材	規格に適合したものが使用されている。	同左	同左	同左
	設備器具等	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造においては共用の場合においては清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	指図量ごとに、あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。 異種品の製造においては共用の場合においては清浄化の方法及びその評価の方法が確立している。	あらかじめ定められた設備器具等が使用されている。	同左
	時間制限	作業シフトごと、日ごと、週ごとなど操作条件により時間が決められている。	同左	同左	同左
合理的な根拠	項目 ◎必須項目 ○必要に応じて実施	◎含量等承認事項 ○粒子径、比容、結晶多形、晶癖、安息角、溶解性等	同左	◎混合時間及び混合速度を定めるための含量等必要項目	◎乾燥条件（時間、温度など） ◎粉碎条件（供給速度、スクリーンサイズ）を定めるための含量、乾燥減量、粒度等の必要項目
	判定	確立された採取の方法により、得られた複数ロットのデータに差のないこと。	確立された採取の方法により、得られた指図量ごとの複数のデータが、ロットサイズ間及びロット間において差のないこと。	確立された採取の方法により、得られたロット内のデータに差のないこと。	同左

ロットの混合の可否の考え方

前提条件（一のロットからの分画物をあらかじめ定めた手順に従って工程内で混ぜる（当該工程に係るロット番号が決められる時点）こと（例：一のロットを複数に分けて遠心分離を行い乾燥後1ロットに統合する。）は、ここでいう「混合」とは考えない。）

1. 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で混合を行ってはならないものであること。
2. 混合される各ロットは、あらかじめ定められた工程により製造され、試験検査がなされ、規格に適合していることが確認されているものであること。
3. 混合の工程は、十分に管理及び文書化を行うこと。混合されたロットについては、必要に応じ、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて試験検査を行うものとする。
4. 混合の工程に係る製造記録は、当該混合を構成した各ロットへの追跡を可能とするように作成するものとする。
5. 製品の物理学的特性が重要なものである場合においては、混合されたロットの均質性を示すために、混合の工程についてバリデーションを行うものとする。当該バリデーションは、混合の工程が影響を及ぼしうる重要な特性（例：粒度分布、かさ密度等）の検証を含むものとする。
6. 混合が安定性に悪影響を及ぼしうる場合においては、混合されたロットに係る製造所からの出荷可否決定に供される製品について、安定性試験を行うものとする。
7. 混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくものとする。

可となる場合	
内容	根拠資料及びデータ
(1) 適品どうしの混合（「端数処理」を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・混合前の試験検査成績</li> <li>・混合条件の設定資料（採取手順を含む。）</li> <li>・混合前ロットのリテスト期間の設定</li> <li>・混合後の使用期限の設定</li> <li>・混合前ロットの保存条件</li> </ul>
(2) 製造過程の中間体どうしの混合（偶発的繰返し）  例：遠心分離機に残存する先行ロットの湿った結晶層	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造記録（ただし、ロット構成の均質性を有する合理的な根拠があること）</li> <li>・非専用の設備器具の場合においては清浄化の手順及びその評価の方法が必要</li> </ul>
(3) 異なる物理的パラメータ（かさ比容、粒度等）を持つ中間体の混合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・規格に適合していること。</li> <li>・(1)の条件を満足していること。</li> </ul>

【問】 GMP 2-3 6（ロットの混合等） 同一の製造条件及び製造設備により製造した複数バッチの原薬に係る製品を混合して1ロットを構成させたい。混合前の複数バッチについてもすべての項



目の試験検査が必要であるか。

〔答〕 均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、GMP 2-35の混合の前提条件に反しない限り、設問のような混合を行うこととしても差し支えない。すなわち、混合する前に「バッチ」が規格に適合することを確認するものとし、必ずしもすべての項目の試験検査の実施は必要ではないが、品質管理上必要と判断される項目については、規格を設定し、試験検査を実施するものとする。

〔問〕 GMP 2-37 (ロットの混合等) 輸液製剤に係る製品の製造において、いくつかのバッチをまとめて一のロットを構成させる場合が多いが、一般的な留意点を示してほしい。

〔答〕 輸液製剤の製造工程において複数回に分けて滅菌したバッチを、まとめて1ロットとするような場合のロット構成についての留意点については、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠を、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。

〔問〕 GMP 2-38 (ロットの混合等) あるロットの端数を他のロットと混合して1ロットとすることは可能か。

〔答〕 あるロットの不適を隠蔽することを目的として混合してはならないが、規格に適合したロットの端数品をまとめて1ロットとすることは差し支えない。当該ロットが均質性を有するように処置を行い、混合する前に規格に適合していることを確認すること。また、その手法については製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て記載し、また、ロットの履歴が確認できるよう記録を作成するものとする。

〔問〕 GMP 2-39 (ロットの混合等) 最終近くまで一連の製造工程を経てきた一のロットを、最終工程の晶出-乾燥工程において二分割することとして原薬に係る製品を製造しているが、最終的にはこれを統合して1ロットとして取り扱うこととしても差し支えないか。

〔答〕 「最終工程」において均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、1ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。

〔問〕 GMP 2-40 (ロットの混合等) 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、同一条件において複数台の混合機により混合を行う場合において、それぞれを統合して1ロットとして取り扱うこととしても差し支えないか。

〔答〕 「複数台の混合機」が同一の混合効果を持ち、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、1ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。

〔問〕 GMP 2-41 (ロットの混合等) 一連の製造工程を経てきた一のロットを分割し、異なった型式の高圧蒸気滅菌装置を用いて滅菌を行ったものそれぞれを統合して1ロットとして取り扱うこととしても差し支えないか。

〔答〕 「異なった型式の高圧蒸気滅菌装置」が同一の滅菌効果を示すことの合理的な根拠(バリデーションデータ等)があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては1ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。滅菌バリデーションについては、日本薬局方の参考情報の内容を参照すること。

〔問〕 GMP 2-42 (ロットの混合等) 包装後の製品の1ロットが原液調製バッチ又は配合バッチの複数に相当するものであっても、包装後の製品ロットと原液調製バッチ又は配合バッチとの関係が明確に追跡できるならば許されるか。

〔答〕 設問の場合において、同一の製造期間に一連の製造工程において製造された中間製品の複

数バッチが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、当該中間製品複数バッチに対応する包装後の製品を当該製品の1ロットとして取り扱うこととしても差し支えない。

#### ロットと製造番号等

〔問〕 GMP 2-4 3（ロットと製造番号等） 医薬品・医薬部外品GMP省令の規定に基づくロット管理を行うためにロットごとに製品に付記する番号と、薬事法第50条第3号に規定する医薬品の直接の容器又は直接の被包に記載される製造番号又は製造記号とは同じである必要があるか。

〔答〕 製造段階においてのロット番号と製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成するものとしていけば、必ずしも同じ番号又は記号である必要はない。

〔問〕 GMP 2-4 4（ロットと製造番号等） 製造番号又は製造記号として、製造した年月日の略号を用いることとすることにより、同一の有効成分ではあるがその含量の異なる別の品目に結果として同じ製造番号又は製造記号が表示されることがあっても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合において、品目が明らかに異なることにより回収対象の製造ロットか否かの識別が容易なものであって、かつ回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合における責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば差し支えない。ただし、製造段階においてのロット番号と、市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように記録を作成するものとする。

〔問〕 GMP 2-4 5（ロットと製造番号等） 薬事法第52条第1号に定める添付文書の記載事項（用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意）の改訂等により、製造所からの出荷可否決定前の製品の添付文書を差しかえるとき、既出荷品の同一ロット製品と区分するために、個装箱に識別記号を付記することとしたいが、直接の容器等への付記は行わなくても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合において、「識別記号」が製造番号又は製造記号と紛らわしくなく、回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合における責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば、「識別記号」を付記することとしても差し支えない。薬事法第50条第3号に定める記載事項としての製造番号又は製造記号を製品の直接の容器等に記載する場合において、当該製造番号又は製造記号に変更がないのであれば、設問の「識別記号」のようなものについては、直接の容器等には記載しなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 2-4 6（ロットと製造番号等） 同一製造ロットの中間製品を包装工程においていくつかの種類包装単位に包装する場合において、異なった包装単位又は包装形態に同一の製造番号又は製造記号を表示することとしても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合（「包装工程」が均質性に影響を及ぼさないものであることを前提とする。）において、同一製造番号又は製造記号が表示されたとしても品目が明らかに異なることにより回収対象の製品ロットか否かの識別が容易なものであって、回収等に支障がない（結果的に識別が困難であるために回収に支障が生じた場合における責任は、当該表示を行った者に帰することがあることに留意すること。）のであれば、同一の製造番号又は製造記号を表示することとしても差し支えない。ただし、製造段階においてのロット番号と市場への出荷の可否の決定に供される最終製品に表示した製造番号又は製造記号との関係を明確にし、双方向に追跡を可能とするように製造記録を作成するものとする。

(例)

① 100錠ビン入、1,000錠ビン入に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。

② 100錠ビン入、100錠PTP包装に同じ製造番号又は製造記号を表示しても差し支えない。

#### 管理単位

〔問〕GMP 2-47（管理単位） 医薬品・医薬部外品GMP省令第2条第4項に定義されている資材の管理単位はどのような範囲のものをいうか。

〔答〕 例えば、資材の供給者における当該資材の原材料（素材）の品質規格、製造方法等が同一であり、かつ当該資材の受入れ時の試験検査の実績等から、均質性を有すると確認された範囲内において、次のいずれかの単位を一管理単位として取り扱うこととしても差し支えない。

1. 資材の供給者における製造単位
2. 資材の供給者における資材の原材料（素材）の管理のための単位
3. 資材の供給者における製造業者への納入単位

#### 第5条（製造管理者）関係

〔問〕GMP 5-1（製造管理者） 生物由来医薬品に係る製品のみを扱う製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者と通常の医薬品製造管理者を別々に1人ずつ設置する必要があるか。

〔答〕 生物由来製品の製造を管理する者のみの設置で差し支えない。

〔問〕GMP 5-2（製造管理者） 製造管理者が製造部門の責任者又は品質部門の責任者となることとしても差し支えないか。

〔答〕 製造部門の責任者となることは認められないが、管理に支障がない場合においては、品質部門の責任者となることとしても差し支えない。

〔問〕GMP 5-3（製造管理者） 原薬に係る製品の製造所における製造管理者の資格は薬剤師よりも化学工学、生物工学に詳しい者の方がよいこともあると考えられるが、製造管理者は薬剤師の資格が絶対的な条件であるのか。

〔答〕 製造管理者は薬剤師でなければならない。（薬事法第17条）なお、生物由来製品たる原薬に係る製品の製造所においては、薬事法第68条の2第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者の要件を満たす者の設置が必要であるが、当該者は必ずしも薬剤師の資格を有する者に限られない。

〔問〕GMP 5-4（製造管理者） 同一製造所において一般の医薬品に係る製品のほかに生物由来医薬品に係る製品を製造するときは、それぞれ別個に製造管理者を置くこととされているが、管理系統を一致させれば、一人でも認められるか。

〔答〕 平成15年5月15日医薬発第0515017号「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について」において「同一施設において生物由来製品以外の製品を取り扱う者であって、製造管理者又は責任技術者が上記の要件を満たし、承認されている場合にあっては、当該製造管理者又は責任技術者との兼務を認める。」旨の記載がある。

#### 製造管理者の業務の補助

〔問〕 GMP 5-5（製造管理者の業務の補助） 製造所の規模が大きくなり、同一敷地内に各剤型ごとの棟が分散している場合においては、製造管理者を複数任命しても差し支えないか。仮に、1人でなければならないという場合においては、製造副管理者（補助者）を複数任命することとしても差し支えないか。

〔答〕 製造管理者は1製造所に1名とすること。規模が大きく製品が多岐にわたる製造所等において、製造管理者が職務を遂行することができない状況が生じる場合（やむを得ないと認められる場合）を考慮し、補助者を設置することとしても差し支えない。ただし、補助する業務の範囲、製造管理者への報告方法等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の職員の責務及び管理体制に係る文書に明記しておくこと。

#### 製造管理者の業務の代行

〔問〕 GMP 5-6（製造管理者の業務の代行） 製造管理者が出張、入院等のために不在となる場合に備えて代行者を置いても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合において、業務に支障がないと認められる場合においては、代行者を置いても差し支えない。ただし、代行者は製造管理者と同等の資格（薬事法第17条に定める資格）を有する者であり、代行者の代行時の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。なお、不在の期間が非常に長期間にわたる場合においては、製造所の業務に支障を生じるおそれがあることから、代行者ではなく、製造管理者の変更を行うこと。

〔問〕 GMP 5-7（製造管理者の業務の代行） 製造所と本社（法人の主たる事務所）とが離れている製造業者において、製造管理者がその業務等を行うため本社に行くことが多い場合においては、代行者を置いても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合において、業務に支障がないと認められる場合においては、代行者を置いても差し支えない。ただし、代行者は製造管理者と同等の資格（薬事法第17条に定める資格）を有する者であり、代行者の代行時の責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。

〔問〕 GMP 5-8（製造管理者の業務の代行） 製造管理者が、本社等の業務のために忙しいため、代行者を置いて製造管理者の業務を長期間にわたり全面的に委任することは認められるか。

〔答〕 認められない。製造管理者は、製造所を実地に管理する必要がある。製造管理者の変更を行うこと。

〔問〕 GMP 5-9（製造管理者の業務の代行） 製造管理者の代行者を置いた場合において、署名及び記名押印のための印鑑は、当該代行者のものとして差し支えないか。

〔答〕 代行者のもので差し支えない。ただし、代行者の署名又は記名押印に係る責務等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。

#### 第6条（職員）関係

〔問〕 GMP 6-1（職員） 社内組織上、資材保管部門は製造部門に属していなくても差し支えないか。

〔答〕 製造のための資材保管行為についても医薬品・医薬部外品GMP省令の適用対象であり、それを行う部門は製造部門に含まれるべきである。医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所職員の責務及び管理体制は、「社内組織」と名実とも一致していることが望ましいが、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する管理を適正に実施することができ、相互の関係が明らかにされていれば、必ずしも「社内組織」と名称等とが一致していなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 6-2（職員） 医薬品・医薬部外品GMP省令及び施行通知でいう「製造業者等」とは、一般的には会社の経営者と考えて差し支えないか。

〔答〕 製造業者等とは、（外国）製造業の許可（認定）を受けた者（個人又は法人）をいう。医薬品・医薬部外品GMP省令の規定の実際の運用においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所職員の責務及び管理体制において製造所に関し製造業者等としての権限を付与され、製造業者等としての責務に責任を有する者（例：業務を行う役員、工場長等）を規定しておくこと。

## 第7条（製品標準書）関係

### 製品標準書一般事項

〔問〕 GMP 7-1（製品標準書一般事項） 製品標準書を作成する上での注意事項と一般的な様式を示してほしい。

〔答〕 製品標準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、施行通知等に示された内容をすべて盛り込んだ内容とし、あらかじめ品質部門の承認を得るものとする。 「一般的な様式」を一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

〔問〕 GMP 7-2（製品標準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条において、製造業者等は製品ごとに製品標準書を作成し保管することとされているが、個々の製品標準書を新規作成し又は改訂する都度製造業者等が行わなければならないのか。

〔答〕 製造業者等（法人の場合においては法人として）の管理下において作成され運用されることを求めており、個々の作成又は改訂については、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条の規定を踏まえた文書管理方法に従って、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書により権限を与えられた者（組織等）が行うこととして差し支えない。 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条の手順書等についても同様である。 なお、製品標準書については、品質部門の承認を受けることが必要であり、その他の手順書等についても、製品の品質に影響を及ぼす内容については品質部門の承認を得るものとする。

〔問〕 GMP 7-3（製品標準書一般事項） 承認前のGMP適合性調査を受けるときに医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する手順書等を作成しておく必要があるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成においては、資材に関する事項についても規定しておかなければならないのか。

〔答〕 承認前のGMP適合性調査を受けるときまでには、容器、被包及び表示物の規格及び試験検査の方法といった資材に関する事項を調査申請に係る製品の製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て記載しておく必要がある。 ただし、資材のうち表示物を取り扱う製造所においては、承認前のGMP適合性調査を受けるときはその時点において規定されているべき事項が記載された製品標準書の案（品質部門のチェックを受けておくものとする。）を提示すればよいが、表示事項等は製造販売承認により規定されたものを製品標準書に記載することとなることから、製造販売承認後ただちに確定させ、品質部門の承認を得るものとする。

〔問〕 GMP 7-4（製品標準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第1項第2号に、「法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項」とあるが、具体的にはどのような内容を示しているのか。

〔答〕 公定書に記載された品目に係る製品であればその公定書に示された基準、改善命令を受けた場合における当該命令の内容のうち関連事項、製造販売承認時の条件として追加された事項等を示している。

〔問〕 GMP 7-5（製品標準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書

の記載事項に関し、施行通知第3章第3の7(4)アにおいて製品標準書にその製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名を記載することとされているが、一般的名称のないものについては医薬品の販売名のみ記載でも差し支えないか。

〔答〕 製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名の両方を記載することが原則であること。ただし、その製品に係る医薬品が一般的名称のないものである場合においては、当該医薬品の販売名を記載することで差し支えない。

〔問〕 GMP 7-6 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書の記載事項に関し、施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びオ「容器の規格及び試験検査の方法」については、どの程度まで製品標準書に記載し試験検査を行うべきか。また、生物由来医薬品に係る製品の製品標準書には、どの程度記載し試験検査を行うべきか。

〔答〕

1. 製品等及び容器の規格及び試験検査の方法、日本薬局方に収められている医薬品に係る製品については日本薬局方に記載されている規格及び試験方法、日本薬局方に収められていない医薬品に係る製品については製造販売承認(届出)書に係る規格及び試験方法を記載すること。なお、製造販売承認(届出)書の「規格及び試験方法」の項目が関連通知等からみて現時点においては不十分と考えられる品目にあつては、製造業者等が項目を設定するとともに承認事項の一部変更の申請(該当する場合においては軽微な変更の届出)を行うこと。さらに、上記以外にその製品の特殊性等から品質確保上又は製剤技術上必要と認められるものがあれば、その内容を規定しておく必要がある。また、表示のある容器については、表示事項についても記載しておく必要がある。
2. 生物由来医薬品等に係る製品の製品標準書にあつては、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条第4号の事項についても記載する必要がある。施行通知第3章第3の7(4)又は7(5)及び7(6)のほか、7(8)にあるとおり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別(施行規則第233条(人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例)に規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料として製造される特定生物由来製品の場合)等についても記載すること。
3. 品質管理に係る検体の採取及び試験検査に当たつての一般的な留意事項については、GMP 8-16及びGMP 11-45を参照すること。
4. 品質管理に係る試験検査は、これら製品標準書に記載された規格及び試験検査方法に基づき行うものとする。

〔問〕 GMP 7-7 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」について、生薬については日本薬局方において複数の起源が設定されている例があり、これらを単独で又は混合して使用している。この場合において、製品標準書には使用する可能性のある複数の起源を記載して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、実際に使用した原料の起源が製造記録、試験検査記録等により追跡することが可能であるようにしておくこと。

〔問〕 GMP 7-8 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」については、当該原料の起源、性状等を明確にしておくという趣旨であるということだが、原料の品質を確認するために必要な事項を製造業者等において自主的に定めておくこととして差し支えないか。例えば、当該原料の産地を示すことが必要ではない場合もあると考えて差し支えないか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(8)に示されているように、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として製品標準書に含める必要があり、その他、法令及び通知に示されている事項等、原料の品質を確認するために必要な事項について、製造業者等が規定すること。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イに示されている「生物由来医薬品等」には、生物由来原料基準が適用される原料を使用していないものもあり、生物由来原料基準適用外の当該原料については、原料の品質を確保するために必要な事項を、GQP省令の規定に基づく取決めを踏まえ製造販売業者との連携の下に製造業者等が規定しておくことで差し支えなく、当該原料の産地を示すことが必要ではない場合もある。

〔問〕 GMP 7-9 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロに「製造又は試験検査に使用する動物の規格(飼育管理の方法を含む。)」とあるが、「飼育管理の方法」とは、製造所における飼育管理の方法のみを指すものと考えて差し支えないか。

〔答〕 動物の生産業者における飼育管理の方法も含まれる。

〔問〕 GMP 7-10 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロの「製造又は試験検査に使用する動物の規格」とは、具体的にはどのようなものか。

〔答〕 動物の繁殖系統、罹患していないことが保証される伝染病、飼育環境等が挙げられる。動物の使用目的に応じて必要な規格を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て設定すること。

#### 成分及び分量

〔問〕 GMP 7-11 (成分及び分量) 日本薬局方製剤総則の注射剤の項に、「本剤で水性溶剤を使用するものは、別に規定するもののほか、血液又は体液と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの適切な添加剤を、また、pHを調節するため、酸又はアルカリを加えることができる。」とある。日本薬局方の注射剤に係る製品の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載がなくてもこれらのものを添加することとして差し支えないか。日本薬局方外の注射剤に係る製品についてはどうか。

〔答〕 いずれの場合においても、製造販売承認(届出)書に記載がなければ添加することは認められない。

〔問〕 GMP 7-12 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄又は「製造方法」欄に精製水と記載のある場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の規定に基づく当該医薬品に係る製品の製品標準書の記載事項において精製水のかわりに滅菌精製水又は注射用水を使用し製造することとしても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 7-13 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄において「日局〇〇〇」として記載されている成分が引き続き改定後の日本薬局方においても収載された場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)ウ「成分及び分量」及びエ「製品等の規格及び試験検査の方法」については、旧薬局方の基準によるのか、又は新薬局方の基準によるのか。「別紙規格〇〇〇」と記載されている成分が改定後の日本薬局方に新たに収載されたときはどうか。さらに公定書以外のものに収載されたときはどうか。

〔答〕 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に基づいて取り扱うこと。公定書(日本薬局方、生物学的製剤基準及び放射性医薬品基準)以外のもの、具体的には、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、日本薬局方外生薬規格、体外診断用医薬品原料規格、殺虫剤指針、食品添加物公定書、医薬部外品原料規格等についても、公定書に準じて成分規格を記載することができる場合もあるが、この場合においては、公定書にも同様のものが収載されているか否か、申請医薬品の投与経路、使用目的等を考慮し、適切な規格であるか考慮する必要がある。

〔問〕 GMP 7-14（成分及び分量） 漢方のエキス製剤に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7（4）キの「製造方法及び製造手順」において、規格に適合する生薬を原料として用いたにもかかわらず製品の主成分の含量が不足しているときは製造販売承認（届出）書に記載のない成分を不足分に相当する量添加するものとするかは認められるか。

〔答〕 認められない。

〔問〕 GMP 7-15（成分及び分量） 製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」欄に、規格として日本薬局方〇〇〇と記載されているとき、当該医薬品に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7（4）ウ「成分及び分量」、エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びキ「製造方法及び製造手順」において、日本薬局方の規格には合致するが「日本薬局方」の表示のない原料を使用することとしても差し支えないか。

〔答〕 「日本薬局方」の表示のあるものを優先して使用するものとする。なお、「日本薬局方」の表示のない原料を使用するものとする場合においては、日本薬局方の規格と同等以上のものであることを確認するものとし、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定するなど、原料の品質の確認を慎重に行った上で使用するものとする。

#### 規格及び試験方法

〔問〕 GMP 7-16（規格及び試験方法） 漢方のエキス製剤に係る製品の製造原料として用いる生薬について、当該製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」において、品質管理上どのような点に留意すべきか。

〔答〕 生薬たる原料については、日本薬局方の規格、日本薬局方外生薬規格等について試験検査を行うものとするとともに、製造業者等が項目を設定し試験検査を実施するものとする等により、優良な品質の生薬を用いるものとするよう留意すること。

〔問〕 GMP 7-17（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に、施行通知第3章第3の7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」、オ「容器の規格及び試験検査の方法」又はカ「表示材料及び包装材料の規格」として原料又は資材に関する規格及び試験検査の方法を記載するとき、当該原料又は資材について、それらの供給者から製造方法に関する情報を入手する必要性について示してほしい。

〔答〕 一般に医薬品の品質を確保するためには、各製造工程における製造管理及び品質管理の徹底を図り、次の製造工程へと積み上げていくことが肝要である。このため原料等、他工場において製造されるものについても、その製造状況等に関する情報の入手に努めることが、自らの製造所において製造される製品の品質確保上重要である。特に、原料の製造方法に関する情報については原料の品質とも深い関係があるので把握するようにすること。それが変更されたことが明らかな場合においては、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定し、原料の品質の確認を慎重に行う等適切な変更管理を行うものとする必要がある。

〔問〕 GMP 7-18（規格及び試験方法） ある製品の製造工程において、成分としては当該製品に係る医薬品の製造販売承認（届出）書に記載のない原料（例えば溶媒等、製品には含有されないもの）を用いることとする場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成における注意事項について示してほしい。

〔答〕 設問の場合の原料についての製品標準書の記載も、製品に含有される原料に準じたものとするとともに、当該原料に係る製品についての製品標準書の記載も、これら製造工程中において使用した当該原料の残留に留意したものとする。



〔問〕 GMP 7-19（規格及び試験方法） 改定後の日本薬局方の一般試験法に合わせるために製造販売承認事項の一部を変更することが製剤の改良等になると判断される場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書に当該変更を反映し、承認当時の日本薬局方の一般試験法では不合格と判定されても当該変更後の試験方法により合格と判定されたときは合格とすることとしても差し支えないか。

〔答〕 認められない。日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知に従い、試験方法としては承認当時の日本薬局方の試験法によって行うことを原則とするが、改定後の日本薬局方において定める試験法との相違性の十分な確認等に関し、GMP 14-2 に留意して変更管理を適切に行い、変更後の内容が製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、日常の試験検査業務において改定後の試験法によって試験検査を行うこととしても差し支えない。なお、設問の事例の場合においては、改定後の日本薬局方に定める一般試験法に適合させるため、製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を速やかに行うこと。

〔問〕 GMP 7-20（規格及び試験方法） 入荷した粗原料を更に精製して、得られたものを製品（製剤）の原料として規格及び試験検査の方法を規定する場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）キ「製造方法及び製造手順」において、当該原料をとり出すことなく粗原料の精製から製剤化までを一貫して行う製造方法を記載することは認められるか。

〔答〕 設問の場合における「粗原料」についても、あらかじめ試験検査（外観検査等）を行い、適正なものであることを確認した上で受け入れるものとする。製造販売承認（届出）書にそのような一貫の製造方法が明記されている場合においては認められる。

〔問〕 GMP 7-21（規格及び試験方法） 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄の記載事項のうち性状の項に記載され参考値として扱われるものについては、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において試験検査を行わなくてもよいこととしても差し支えないか。

〔答〕 原則としては行わないこととしても差し支えない。ただし、関係通知等において規格値とするよう指導されたものについては、試験検査を行うこととするとともに必要があれば速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-22（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エの原料の規格として製造販売承認書に記載された規格のかわりに公定書において定められた規格を用いることとしても差し支えないか。

〔答〕 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄に記載された規格に比して「公定書において定められた規格」がより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認書記載の原料の規格が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-23（規格及び試験方法） 原薬に係る製品の製造工程における中間体について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エ「規格及び試験検査の方法」においてどのような項目を設定すればよいか。

〔答〕 一概に決められるものではないが、設問の場合においては「中間体」が製造されるまでの工程が管理されていることが確認できる項目を設定し、適切な判定基準を定めるものとする。

〔問〕 GMP 7-24（規格及び試験方法） 原薬に係る製品の製造工程における中間体の試験検査は、すべての工程ごとにすべての事項について行わず、純度等、製品の品質に影響を及ぼす事項のみ行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のウにあるとおり、中間製品の規格及び試験検査の方法が製造販売承認(届出)書若しくは公定書において定められていない場合又は定められていても規格若しくは試験検査の方法に係る規定が不十分である場合においては、製品標準書において、品質管理上必要と判断されるものとして設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で、自主的規格として実施するものとする。

〔問〕 GMP 7-25 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、中間製品についてはどのような試験検査を実施することとする必要があるか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のウにあるとおり、中間製品の規格及び試験検査の方法が製造販売承認(届出)書若しくは公定書において定められていない場合又は定められていても規格若しくは試験検査の方法に係る規定が不十分である場合においては、製品標準書において、品質管理上必要と判断されるものとして設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で自主的規格として実施するものとする。

〔問〕 GMP 7-26 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合において、製品が当該規格を外れたとき、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定をどのように行うこととすればよいか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のアにあるとおり、製造販売承認書において定められている規格に比してより厳格な規格を用いている場合においては、製品標準書において、その規格及びその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、実施するものとする。設問の場合、「自主規格」を逸脱した製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある。また、これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについても、あらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記しておくこと。なお、製造販売承認書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。

〔問〕 GMP 7-27 (規格及び試験方法) 製品の品質確保のために用いるガス類、例えば、封入用の窒素ガスの規格及び試験検査は、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書においてどの程度規定する必要があるか。

〔答〕 これらのガス類の試験検査等は、製品の品質に及ぼしうる影響を勘案し必要に応じ規定するものとして差し支えない。

〔問〕 GMP 7-28 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載されている確認試験方法と異なる試験検査の方法を、相関性等を十分に確認した上で原料の確認試験方法として用いることとしても差し支えないか(例えば、赤外吸収スペクトルにより官能基の確認試験を代替することができる場合、薄層クロマトグラムのR<sub>f</sub>値をもって成分の確認試験を代替することができる場合等)。

〔答〕 製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法に比してより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められる場合については、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。

〔問〕 GMP 7-29 (規格及び試験方法) 製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」欄において、成分の規格として日本薬局方の規格を準用することとする旨規定されているが、その後の日本薬局方の改定により当該成分が日本薬局方から削除されたとき、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、当該改定前に記載されていた規格をそのまま書き下し使い続けることとしても差し支えないか。

〔答〕 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に従うこと。なお、必要に応じて、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合には軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-30（規格及び試験方法） 昭和56年から通知により公表されてきている「迅速分析法」を製造販売承認（届出）書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いることとしても差し支えないか。

〔答〕 迅速分析法が製造販売承認（届出）書に記載の試験方法との関連性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認（届出）書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。

### 製造方法及び製造手順

〔問〕 GMP 7-31（製造方法及び製造手順） 原薬に係る製品の製造工程において後続ロットの製造において再使用するために溶媒を回収（リカバリー）することについて、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において規定する場合における留意点を示してほしい。

〔答〕 製造販売承認（届出）書の記載事項を踏まえて、製造方法等を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、その範囲内において行うものとする。回収した溶媒については使用目的に応じた規格を設定し、再使用を行う前又は新規の規格適合溶媒と混合する前に、回収した溶媒が規格に適合することを保証するために回収工程をモニタリングし、管理することとし、再使用する溶媒又は混合後の溶媒が使用されるすべての製造工程において適合であることを証明するために適切な試験検査を行うこととする。溶媒の再使用及び新規の規格適合溶媒との混合について、製造記録を適切に作成するものとする。

〔問〕 GMP 7-32（製造方法及び製造手順） 顆粒製剤に係る製品の製造工程においては、粒度の大きいものと小さいものが仕掛りとして残るが、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書においてそれらを次のロットに混合することと定めても差し支えないか。

〔答〕 GMP 2-38を参照すること。

〔問〕 GMP 7-33（製造方法及び製造手順） 日本薬局方に規定する方法の一つにより滅菌を行うものとして製造販売承認を受けている場合においても、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書等において、他の適切な滅菌の方法を特定し、それによることができることとしても差し支えないか。

〔答〕 日本薬局方に規定する方法に比して、「他の適切な滅菌の方法」がより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認書の製造方法として、滅菌の方法が明記されている場合においては、承認事項の一部変更承認申請を行い承認を得てから行うことが必要である。

### 標準的仕込量

〔問〕 GMP 7-34（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、施行通知第3章第3の7（4）クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

〔答〕

1. 製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」欄の記載は、原則として製造販売される医薬品の含有する成分及び分量又は本質を定めたものである。標準的仕込量は、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が、市場への出荷後の有効期間（使用期限）内において、製造販売承認（届出）書記載の成分及び分量又は本質を含有するものとなるように定められたも

のであること。なお、製造販売承認（届出）書記載の成分又は本質を含まない医薬品は、原則として無承認無許可医薬品又は不良医薬品である。ただし、注射剤等であって、製造販売承認（届出）書記載の成分は遊離酸であるが医薬品中においては塩の形も検出されるもの、製造販売承認（届出）書記載の成分は塩であるが遊離酸しか検出されないもの等は、直ちに違反とはならないことがある。標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合においては、製造販売承認（届出）書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合においては差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。なお、ここでいう「正当な理由」とは、医薬品の経時変化を考慮した増量仕込、軟膏剤における季節に合わせた基剤の調製等、当該医薬品の品質を保持する上で必要と認められるものをいう。また、ここでいう「増減の根拠」とは、増減する前後における製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータ等、増減を行ってもなお当初の目的が達せられることを示す合理的な根拠をいう。
3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合においては、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「分解等についての根拠」とは、製造工程における当該成分の分解産物等が、当該医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠をいう。

【問】GMP 7-35（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての施行通知第3章第3の7（4）ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP 7-34の3. の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

【答】

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が、市場への出荷を可とされた医薬品には残留しない場合においては、残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合においては、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。なお、当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠としては、当該医薬品の用法及び用量を勘案した上での当該分解物を含有する当該医薬品についての毒性試験、薬効薬理試験（例えば当該医薬品の主要な薬理作用についての試験）、生物学的同等性試験（例えば当該試験系によって生物学的同等性の比較が可能である根拠を示した上での動物を用いた生物学的同等試験）等の結果が挙げられる。

〔問〕 GMP 7-36 (標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合においては、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

〔答〕 製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 7-37 (標準的仕込量) 半減期の短い放射性医薬品に係る製品の製造において、規格幅の上限を超えるRIの仕込が必要であり、かつこのRIは通常数ngの微量である。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の「標準的仕込量及びその根拠」において増仕込を行うことと記載するとき、「分解物についての根拠」を示す必要があるか。

〔答〕 製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 7-38 (標準的仕込量) 有効成分が有効成分以外の成分に吸着され、定量値が低く出る場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、これを理由として有効成分を増量して仕込むこととしても差し支えないか。

〔答〕 設問の事例においては、有効成分とそれ以外の成分との相互作用の程度、例えば有効成分以外の成分に吸着された有効成分は生体内において有効であるか否か等不確実な要素があり、一概に決められるものではない。このような場合においては、有効成分を正確に定量することができる試験検査方法を用いることを第一義とすべきである。

〔問〕 GMP 7-39 (標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定しても差し支えないか。

〔答〕 加えないことは認められない。

〔問〕 GMP 7-40 (標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定しても差し支えないか。

〔答〕 原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、平成12年2月8日医薬審第39号「医薬品の承認申請書の記載事項について」に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

〔問〕 GMP 7-41 (標準的仕込量) 原料の含水率の変動に合わせて、仕込量を増減させることとする場合においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」は、含水率の変動にあわせた仕込量の増減に関するデータをもって根拠としても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 7-42 (標準的仕込量) 製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品

標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請（該当する場合には軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 3（標準的仕込量） 規定の操作により打錠用顆粒を調製したとき、原料の物性により滑沢剤不足による打錠障害を起こすことがある。この場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において少量の滑沢剤増量を行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書等に品質部門の承認を得て明記されており、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。設問の場合においては、まず原料の適否の確認、打錠障害の原因、改善方法等について十分検討すべきであり、常に滑沢剤の増量が必要となるようであれば、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合には軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 4（標準的仕込量） 懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース（CMC）について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、分散の状態を一定にすることを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減させることとしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請（該当する場合には軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 5（標準的仕込量） 注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、pH を製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられている pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）を増減することとすること、又は新たに添加することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. 製造販売承認（届出）書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合においては、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。
2. 新たに添加することとしようとする場合においては、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うこと。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号「医薬品の承認申請書の記載事項について」に記載されており、この中で「pH 調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

〔問〕 GMP 7-4 6（標準的仕込量） 漢方エキス製剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減することとしても差し支えないか。

〔答〕 GMP 7-3 4に該当するものは差し支えない。

〔問〕 GMP 7-4 7 (その他) 製剤バルクの製造から小分け包装までの製造工程を行う製造所において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)コの「製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期限」の有効期間又は使用期限の起算は、次のいずれの時点とすべきか。

- 1) 製剤バルク製造作業日
- 2) 製剤バルク試験合格日
- 3) 小分け包装作業日
- 4) 製品試験合格日

〔答〕 有効期間又は使用期限の起算をいつの時点からにすべきかは、一概に決められるものではない。有効期間又は使用期限内においては品質を保証することができるように定めることが必要である。

### その他

〔問〕 GMP 7-4 8 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)サに「用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意」とあるが、原薬に係る製品の場合においてはどのように記載すればよいか。

〔答〕 製造原料であることが明記してある場合においては、「用法及び用量」及び「効能又は効果」は、「医薬品の製造原料」と記載すること。「使用上の注意又は取扱い上の注意」は自主的な設定も含め、当該項目のある場合において記載すること。

〔問〕 GMP 7-4 9 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7に掲げられているもののうち、製造販売承認(届出)書の記載事項でもある「成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)」、「製品等の規格及び試験検査の方法」、「用法及び用量」及び「効能又は効果」の各項目については、別冊にまとめて管理し、製品標準書には、その索引及び整理番号を記入することとしても差し支えないか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に規定する文書管理その他製造管理及び品質管理に支障のない限りにおいて、ファイルの中において見出し等により容易に目的とする製品に係る事項を検索することができる場合においては一つのファイルの中に複数の製品に係る事項をまとめても差し支えなく、規格及び試験検査の方法等は必要に応じて別冊にしても差し支えない。ただし、その場合においては、製品標準書に当該別冊の文書番号等特定することができるものを記載することにより当該別冊との関連を明確にしておかなければならない。

〔問〕 GMP 7-5 0 (その他) 製品標準書の記載事項である「用法及び用量」及び「効能又は効果」については製造販売承認(届出)書の写しを引用し添附することとしている場合が多いが、この他添附文書を引用し添附することとしても差し支えないか。

〔答〕 必要事項がすべて記載されているものであれば差し支えない。ただし、引用し添附しているものに変更、差替え等があった場合においても、製品標準書の改訂としてあらかじめ品質部門の承認を得るものとする必要がある。

〔問〕 GMP 7-5 1 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)なお書のアに関し、製造販売承認書記載の試験方法より精度の高い新しい試験検査の方法を用いることとする場合において、どのような根拠が必要か。

〔答〕 日本薬局方の通則の規定を参考として、精度、特異性、感度等についての根拠を、目的に応じて確認する必要がある。例えば、特異性が同一の場合においては、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する必要がある。なお、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認書に記載の試験方法をもって行われた結果によることを、製品標準書等にあらかじめ品質部門

の承認を得て明記しておくこと。製造販売承認書記載の試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-5 2（その他） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」に関し、製品の確認試験において複数の項目がある場合において、一部の項目について確認試験以外の試験検査により実質的に確認することが可能であることから、当該試験検査を当該一部項目に係る確認試験として代用することとしても差し支えないか。

〔答〕 製造販売承認（届出）書に記載されている、確認試験法以外の試験検査が、例えば、製品の化学構造上の特徴に基づいた特異性のある方法であり、そのものの本質を確認することができ、製造販売承認（届出）書に記載の確認試験法より厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認（届出）書に記載されている確認試験のすべての項目を代用することは認められない。

〔問〕 GMP 7-5 3（その他） 原薬に係る製品の製造において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」として原料の受入れ時の試験検査を規定する必要があるか。

〔答〕 あらかじめ品質部門の承認を得て規定しておく必要がある。

〔問〕 GMP 7-5 4（その他） 施行通知第 3 章第 3 の 7（4）の「その根拠となった安定性試験の結果」とは、製造販売承認申請時に提出した安定性試験資料等が引き続き根拠となっており、適切なものであれば、それを引用し添附することをもって足りるものと解釈しても差し支えないか。

〔答〕 承認申請時において安定性試験の途中であった場合においては、承認時まで引き続き実施し提出した試験の成績、また、承認後に安定性に関する試験を行った場合には、その結果等についても対象とすること。平成 15 年 6 月 3 日医薬審第 0630001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」等を参照すること。

〔問〕 GMP 7-5 5（その他） 製造販売承認（届出）書又は公定書において有効期間又は使用期限の規定がなく、かつ安定性試験のデータがない製品については、3 年間以上保存されていた参考品を試験し、その結果に経時変化が認められなかった場合において、当該試験の結果を安定性試験に代えて医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）コ「製品（中間製品を除く。）の保管条件及び有効期間又は使用期限」の根拠として、製品標準書に記載することとしても差し支えないか。

〔答〕 原則として安定性試験を実施する必要がある。ただし、安定性試験データのない古い製品の場合においては、参考品が「通常の保存条件」下において適正に保管されていたものであれば設問のような方法によっても差し支えない。なお、経時変化が認められた場合においては、あらためて安定性試験を実施し、必要な措置を採ることとする必要がある。

## 第 8 条（手順書等）関係

### 製造管理基準書一般事項

〔問〕 GMP 8-1（製造管理基準書一般事項） 製造管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

また、施行通知第 3 章第 3 の 8（7）オの「工程内管理に係る試験検査に関する事項」についての一般的な留意事項を示してほしい。



〔答〕

1. 製造管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
2. 「一般的な様式」は一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
3. 工程内管理に係る試験検査についての一般的な留意事項としては、具体的には例えば以下の事項が挙げられる。
  - (1) 工程内管理及びその判定基準は、開発段階で得られた情報又は実績データ等に基づいて設定するものとする。
  - (2) 工程内管理に係る試験検査の判定基準、種類及びその範囲は、製品の特性、製造工程の段階、製造工程が製品の品質に影響を及ぼす程度等を勘案し設定するものとする。
  - (3) 重要な工程内管理及びそのモニタリングに係る事項については、管理事項及び管理方法を含め文書化し、品質部門による承認を得るものとする。
  - (4) 工程内の製品等に係る検体を採取する方法について手順書を作成するものとし、当該検体の採取の計画及び手順は合理的で妥当な方法に基づくものとする。
  - (5) 工程内での検体の採取は、採取した検体と他の製品等との相互の汚染及び交叉汚染を防止し、採取後の検体の完全性を保証するような手順によるものとする。
  - (6) 通例、工程のモニタリング又は調整の目的で行う工程内管理に係る試験検査においては、規格外試験検査結果に係る調査を行うこととする必要はない。

#### 衛生管理基準書一般事項

〔問〕 GMP 8-2（衛生管理基準書一般事項） 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

〔答〕

1. 衛生管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。
2. 施行通知第3章第3の8（4）ア（ア）「清浄を確保すべき構造設備に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 清浄を確保すべき構造設備の清浄化の責任の割当て
  - (2) 清浄を確保すべき構造設備の清浄化のスケジュール及び、必要に応じ、殺菌消毒作業（サニタイゼーション）のスケジュールの策定
3. 施行通知第3章第3の8（4）ア（イ）「構造設備の清浄の間隔に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 使用までの間における清浄化済の構造設備の汚染防止措置
  - (2) 必要に応じ、使用した構造設備の清浄化までの最長許容時間及び構造設備の清浄化実施後の清浄の有効期間
  - (3) 同一製品の継続的製造または期間を限定した製造を行う場合であっても、汚染物質の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために必要な、適切な間隔での清浄化（原薬に係る製品の製造においては、不純物プロファイルに悪影響を及ぼしうるような分解物又は微生物汚染のキャリアオーバーの原因とならないようにすること。）
4. 施行通知第3章第3の8（4）ア（ウ）「構造設備の清浄作業の手順に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。
  - (1) 職員が効果的で再現性のある方法により清浄化を行うために必要な手順

- (2) 必要に応じ、構造設備の各部品の分解及び組立ての手順
- (3) 先行ロットの表示の除去又は抹消の手順
- (4) 残留物又は汚染物に応じた清浄化の手順及び洗浄剤の選択方法

5. 施行通知第3章第3の8(4)ア(エ)「構造設備の清浄の確認に関する事項」としては、例えば以下のような事項が含まれる。

- (1) 残留物の判定基準
- (2) 可能な場合においては、構造設備の使用前の清浄度に係る検査

〔問〕 GMP 8-3 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項において、衛生管理基準書を製造所ごとに作成するとあるが、製造所内において製造部門に係る衛生管理基準書と品質部門に係る衛生管理基準書とを個別に作成することとしても差し支えないか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に規定する文書管理その他製造管理及び品質管理に支障のない限りにおいて、衛生管理基準書を分冊の形により作成することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 8-4 (衛生管理基準書一般事項) 外用の殺菌消毒剤に係る製品の製造についても、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書において微生物汚染については留意することとする必要があるか。

〔答〕 殺菌消毒剤に係る製品の製造といえども、微生物汚染を防止するための衛生管理に十分注意することとする必要がある。

〔問〕 GMP 8-5 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の規定に関し、充てん閉そく後、滅菌工程を経る無菌製剤に係る製品の製造の衛生管理上の留意点を示してほしい。

〔答〕 最終滅菌法による無菌製剤に係る製品といえども、最終滅菌工程にのみ製品の無菌性の担保をゆだねるのではなく、製造工程におけるじんあい(微粒子)管理及び微生物汚染の防止に十分に留意することとする必要がある。

〔問〕 GMP 8-6 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の適用範囲には、工程内管理に係る試験検査室のほか、品質管理に係る試験検査室も含まれるか。

〔答〕 衛生管理基準書の適用範囲には、工程内管理に係る試験検査室、品質部門の試験検査室のいずれも含まれる。

〔問〕 GMP 8-7 (衛生管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書におけるロット切替時の構造設備の清浄化作業の手順として、注射剤、内用液剤、外用液剤に係る製品にあつては蒸留水洗浄ではなく、充てん液による洗浄(共洗い)とし、前ロットの充てんが終了したら残留液を可能な限り排出し、次ロットの薬液を充てん機に充満して排出し、これを1~2回くり返した後、次ロットの充てんに移ることとしたいが、どうか。(蒸留水により洗浄することはかえって汚染の機会を増し、次ロットの初期充てん品が希釈される可能性もあることから、充てん液による洗浄がより安全であると考え。)

〔答〕 GMP 8-2の各事項を踏まえた上で、設問の方法が、洗浄の目的を達成するものであり、支障がないことを示す合理的な根拠が衛生管理基準書等にあらかじめ明記されている場合においては、差し支えない。

#### 作業室、設備器具等及び職員の衛生管理

〔問〕 GMP 8-8 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 無菌室等の殺菌消毒作業(サニ

タイゼーション)のための殺菌消毒剤の使用について衛生管理基準書に規定する上での注意事項を示してほしい。

〔答〕 殺菌消毒剤の選定に当たっては、目的とする効果を有するものであるか否かを十分に検討した上で選定し、使用に当たっては、効果が十分に発揮され、かつ、製品への混入を防止するための方策をあらかじめ講じておく必要がある。また、薬剤耐性菌の出現等の防止についても注意する必要がある。これらの注意事項は、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書等あらかじめ明記しておく必要がある。

〔問〕 GMP 8-9 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の記載事項としての施行通知第3章第3の8(4)イ(イ)「職員の健康状態の把握」の方法を示してほしい。

〔答〕

1. 健康診断、問診、申告等、製品の品質の信頼性を低下させるおそれのある健康状態(感染症、裂傷等)にあればそれを把握することができるような方法とし、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する衛生管理の趣旨が十分に生かされるような方法により実施するものとする。
2. なお、診療者又は監督者の観察により明らかな疾患又は裂傷を有することが認められた者は、当該疾患又は裂傷が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、その状態が回復するか、又は作業に従事しても製品の安全性又は品質を損なわないと診断されるまで、作業に従事させないものとする。

〔問〕 GMP 8-10 (作業室、設備器具等及び職員の衛生管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書の記載事項としての施行通知第3章第3の8(4)ア(エ)「構造設備の清浄の確認」の方法について

- ① 清浄に関する確認方法は、どのように設定すべきか。
- ② 清浄確認は毎日行うものとするのか。
- ③ 肉眼による外観判定のみで差し支えないか。
- ④ 清浄化後の確認記録作成に当たっての留意点は。

〔答〕

- ① 各製造所の構造設備に見合った適切な方法を設定すべきである。
- ② 確認内容によってそれぞれ異なるため、ケースバイケースで決める必要がある。
- ③ 肉眼による外観判定が確認方法のすべてではないが、確認の一手段として利用することは差し支えない。
- ④ 清浄記録には確認項目、確認場所、確認結果、確認日時、清浄化の担当者、確認者等について記録するものとしておくこと。

#### 品質管理基準書一般事項

〔問〕 GMP 8-11 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

〔答〕 品質管理基準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、施行通知等に示された内容のうち関係するものがすべて盛り込まれた、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

〔問〕 GMP 8-12 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての施行通知第3章第3の8(10)サの「再試験検査を必要とする場合の取扱い」とは、具体的にどのようなことを指すのか。

〔答〕 規格外試験検査結果の取扱いを意味する。具体的には、規格外の試験検査結果が得られた場合において、試験検査室での過誤等(設備器具の不具合、標準品及び試薬試液の規格の適合性、手順ミス等)の有無の初期評価、同一検体を用いての追加試験検査、採取方法や採取した検体に問題

があったときの検体の再採取及び再試験検査等を規定することにより、不適切な再試験検査等が行われないようにすること。

〔問〕 GMP 8-13 (品質管理基準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての施行通知第3章第3の8(10)シ(ウ)の「使用動物の管理に関する事項」とは、具体的にどのようなことを指すのか。

〔答〕 例えば、発熱性物質試験に用いるウサギの使用前の飼育管理、再使用に関する休養期間等の管理事項が該当する。

〔問〕 GMP 8-14 (品質管理基準書一般事項) 資材たるガラスびんの洗浄をびん供給者に任せている場合において、製造業者等としての受入れ時のびんの清浄度の評価及び当該供給者の製造施設のチェックはどこまで品質管理基準書等に規定すればよいか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号並びに第11条第1号及び第2号の規定にかんがみて、資材たるガラスびんの洗浄を「びん供給者」に任せ、製造業者等として受入れ時の試験検査を行うことなく使用することとしてはならない。たとえ「びん供給者」が洗浄したものであっても、製造業者等の責任として清浄度に関する評価試験検査方法を定め、試験検査を行い、必要な場合においては再度洗浄を行うこととしなければならない。また、供給者の製造施設のチェックについては、実地に確認する方法、関連する書類を入手し当該書類により確認する方法その他適切な方法により実施するものとする。

〔問〕 GMP 8-15 (品質管理基準書一般事項) 品質管理基準書等において、錠剤やカプセル剤に係る製品については全数外観検査を実施することとする必要があるか。

〔答〕 通例、全数について実施することは義務付けられてはいない。

#### 検体採取

〔問〕 GMP 8-16 (検体採取) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。

〔答〕 混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書のうち検体採取に係る規定及び第11条第1項第1号の検体採取に関しては、以下の事項に留意するものとする。

1. 採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関して、採取の方法を定めるものとする。
2. 採取の対象となる容器の数及び採取検体の数(サンプルサイズ)は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のばらつきの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定めるものとする。
3. 検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行うものとする。
4. 採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後は直ちに封をするものとする。
5. 検体が採取された製品等及び資材の容器には、検体が採取された旨を表示する(「検体採取済」と記載したラベルの貼付等)こと。